



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Csermely Péter

HOGYAN TUDJUK MEGVÁLTOZTATNI A BENNÜNK LÉVŐ ÉS A MINKET KÖRÜLVEVŐ HÁLÓZATOKAT?



Terintetes vagy
 lemondó iraklyainak 32 Ba egy szót:
 a szövegben változott tag, a külső kivétel
 iraklyába tartozó dolgozat felolvasásával,
 keményes megem. felkutatás esetén beüldö
 legfelelt egy év alatt szót foglat; külsőben m
 iraklyára megem. művelés.
 Felkutatás esetén, melyekben kivált vidéke
 a külső megtartani: de ha
 iraklyát, am

Legfeljebb egy év alatt vérté-
stára megsemmisítőén:
Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátoltak a határidőket megtartani: de hallga-
elvéni a szabály meg nem tartatását, amellyel
mint összes szabályzatunkat erőltetnek tekinteni
következésképpen figyelmeztetni a T. Akadé-
mizságra, hogy egyetlen a
szükségletén.
A közleménybe hozatik tehát, hogy egyetlen a
szükségletén, az 186

mint összes ^{száma} következési ügyére figyelmeztet
szükségtelen.
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ^{rends.} 194. ^{194.} választott s szérfoglalás által meg nem
tett ^{rends.} tagok nevei a névanyagból kitöröltesse, az 1861.
évsz.ig választottak a pályára emelhetessék, jö-
vőre pedig a kitörölt hivatal oda utasítható, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szék nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye.

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir
 2. Lacy
 3. Hollan Emige

853
1865

13 Kennedy Ligon
Montclair Lissly
John Henry
r. rag John Frank rag
George Lissly

Csermely Péter

HOGYAN TUDJUK MEGVÁLTOZTATNI A BENNÜNK LÉVŐ
ÉS A MINKET KÖRÜLVEVŐ HÁLÓZATOKAT?

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2013. május 6-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Csermely Péter

HOGYAN TUDJUK MEGVÁLTOZTATNI
A BENNÜNK LÉVŐ ÉS A MINKET
KÖRÜLVEVŐ HÁLÓZATOKAT?



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2014. február 11-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-717-4

© Csermely Péter

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Pálinkás József, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Bevezető

Az előadásra készülve nagyon sok olyan levelet kaptam kedves barátaimtól, amelyben nem kívántak nekem semmi jót. Sokan ilyesmit írtak: „Kedves Péter! Miután tudom, hogy Édesanyád színésznő volt – méghozzá korosztályának legjobbjá –, úgy gondolom, hogy neked sem lesz nehéz kiállnod közönség elé.”

Tisztelt Hölgyeim és Uraim! Tisztelt Osztályelnök Úr! Tisztelt volt Köztársasági Elnök Úr! Tisztelt Alelnök Urak! Tisztelt Főtitkár Úr! Tisztelt Főtitkárhelyettes Asszony! Tisztelt Püspök Úr! Kedves Osztálytársaim! Kedves Barátaim!

Így, előttek állva most már tudom, hogy a levélíróknak nem volt igaza. Egy ilyen felsorolás után, ilyen kiváló emberek előtt nagyon nehéz egy előadást megtartani. Ezért is döntöttem úgy, hogy a hálózatkutatásról szóló székfoglaló előadásom előtt három olyan történetet mesélek el, amelyek mindegyike a tudomány szépségéről szól.

A kémcsőbe potyogó cink esete: soha ne add fel!

Az első történet 1985-ben indult, amikor Amerikában *Martonosi Antal-nál* kitanultam azt, hogy hogyan lehet a sejten belüli kalcium koncentrációját megmérni. Ezt az akkor igen modern mérési technikát aztán elhoztam Magyarországra. Kiderült, hogy majd egy éven keresztül minden amerikai eredményem idehaza reprodukálhatatlan volt. A kapitalizmusban lehetett kalciumkoncentrációt mérni, a szocializmusban meg nem lehetett kalciumkon-

centrációt mérni. Nagyon el voltam keseredve. Úgy gondoltam akkor, hogy ez a mérés lehetett volna nekem a jövőm, hiszen én lehettem volna a „kalciummérő magyar”. Az elkeseredésem egészen addig tartott, amíg egy plazmaemissziós spektroszkópiamérés kontrollkísérletében azt is megmértük, hogy a desztillált víznek mekkora a kalciumtartalma. Nem volt neki. Ezzel szemben – óriási megdöbbenésemre – kiderült, hogy a laboratóriumunkban található desztillált víz mikromólos mennyiségű cinket tartalmazott, holott a desztillált vízben semennyi cinknek nem lett volna szabad lennie. Szorgos nyomozó munka után rájöttem, hogy a laboratórium mennyezetét cink-oxidos festékkel kenték be. Ez a festék láthatatlan szemcsék formájában belepotyogott a desztillált vízbe. A vízben oldott cink gátolta a kalciumionok kötődését. Ezért nem lehetett az amerikai eredményeimet reprodukálni Budapesten. Ebből a meglepő tényből egy egész sorozatnyi célzott kísérlet következett, amelynek a vége az lett, hogy felfedeztük, hogy bizony a cinkionok is részt vesznek a limfociták jelátvitelében.¹ Azóta az is kiderült, hogy a cink az idegsejtek jelátvitelében is alapvető szerepet tölt be, azaz a limfociták és az idegsejtek ebből a szempontból is eléggé hasonlítanak egymásra. Érdekes és az igazán meglepő eredményekre jellemző helyzet, hogy azokat a cikkeket, amelyeket ebben az időszakban, az 1980-as évek végén a cink jelátviteli szerepéről megjelentettünk,² az utóbbi tíz évben újra idézni kezdtek.

Az első történetem tanulsága az, hogy soha nem szabad feladni. Nekünk ez a mottó (amely a Dalai láma mondása) a családban a falon, központi helyen van. A *Soba ne add fel!* mottója messze nem csupán a tudományos kutatás állha-

¹ Csermely, P. – Fodor, P. – Somogyi, J. 1987. The tumor promoter tetradecanoylphorbol-13-acetate elicits the redistribution of heavy metals in subcellular fractions of rabbit thymocytes as measured by plasma emission spectroscopy. *Carcinogenesis* 8: 1663–1666.

² Csermely, P. – Szamel, M. – Resch, K. – Somogyi, J. 1988. Zinc can increase the activity of protein kinase C and contributes to its binding to plasma membranes in T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 263: 6487–6490; Csermely, P. – Somogyi, J. 1989. Zinc as a possible mediator of signal transduction in T lymphocytes. *Acta Physiol. Hung.* 74: 195–199.

tatosságára, hanem az emberi élet egészére igaz. Igazán tartós örömet, igazán tartós eredményt csak akkor érhetünk el, ha nem keseredünk el a kudarcoktól, ha nem sajnáljuk és sajnáltatjuk önmagunkat, ha megmarad a hitünk, ha soha nem adjuk fel.

Egy váratlan folt a kontrollkísérletben: az eredményt nem akarni, hanem elfogadni kell

A második történetem a kilencvenes évek elején játszódik. Ekkor *C. Ronald Kabmál* dolgoztam a Harvard Egyetemen, ahol az volt a feladatom, hogy az izolált inzulinreceptort egy másik izolált fehérjével, a kilencven kilodaltonos hősokkfehérjével rakjam össze egy kémcsőbe, és nézzem meg, hogy vajon foszforilálja-e az inzulinreceptor a hősokkfehérjét.

Izoláltam a fehérjéket, összeraktam őket, és nagy büszkeséggel mentem a főnökömhöz, hogy jelentsem neki: a kísérlet sikerrel járt. A hősokkfehérjét valóban foszforilálta az inzulinreceptor. Ez volt az a pillanat, amelyet egy életre megjegyeztem a tudományos fejlődésemben. Ron ugyanis erre azt mondta, hogy: *„Péter, ez bizony szép dolog. Tényleg látszik ebből a kísérletes eredményből, hogy a hősokkfehérjét foszforilálta az inzulinreceptor. No, de mi ez folt a csücskén ennek az autoradiogramnak??? Ez lenne a kontroll. Ez lenne a hősokkfehérje maga. Ez is foszforilálta saját magát? Hát ezt nem vetted észre, Péter? Ez az igazi meglepetés! Nem az, amit te kaptál!”* Ez egy nagyon-nagyon – hogyan mondjam – mélyreható üzenet volt.

Ron felfedezése egyévnyi szorgos munkára készítetett. Kiderült, hogy bizony a kilencven kilodaltonos hősokkfehérjének van egy ATP-kötőhelye, bizony ez képes foszforilációs reakciókra, és bizony az adenozin-trifoszfát nagy

szerepet játszik ennek a hősokkfehérjének a működésében.³ Később kiderült, hogy ez az N-terminális ATP-kötőhely, és a C-terminálisán is van egy ATP-kötőhelye ennek a fehérjének. A C-terminális kötőhelyet *Sóti Csaba* barátom fedezte fel.⁴ A két kötőhely felfedezése azért is volt nagyon fontos és érdekes, mert teljesen új szerkezetű ATP-kötőhelyekről van szó. Emiatt egyáltalán nem konvencionális eszközökkel kellett megvizsgálni és bebizonyítani, hogy igen, ezek a fehérjék valóban kötik az adenzin-trifoszfátot. Az új kötőhelyszerkezet miatt sem meglepő az, hogy ezeknek az ATP-kötőhelyeknek mindegyike új típusú, rákellenes gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett el, amelyeket jelenleg már a klinikai gyakorlatban is használnak.

A második történetemnek a legfontosabb tanulságát úgy tudom megfogalmazni, hogy az eredményt bizony nem akarni, hanem elfogadni kell. Ez megint egy olyan üzenet, amely messze túlmutat azon, amit a tudományos kutatásban csinálunk, és az egész életre igaz. Ha az életünket nem úgy éljük le, hogy mindig mindent görcsösen akarunk benne, akkor marad időnk arra, hogy észrevegyük azokat a csodákat, amelyeket az élet minden akarás nélkül a lábunk elé terít. A nyugati civilizációban élő, balagyfélteke-domináns embernek ez egy különösen fontos üzenet.

³ Csermely, P. – Kahn, C. R. 1991. The 90-kDa heat shock protein (hsp-90) possesses an ATP binding site and autophosphorylating activity. *J. Biol. Chem.* 266: 4943–4950; Csermely, P. – Kajtár, J. – Hollósi, M. – Jalsovszky, G. – Holly, S. – Kahn, C. R. – Gergely, P. Jr. – Sóti, Cs. – Mihály, K. – Somogyi, J. 1993. ATP induces a conformational change of the 90-kDa heat shock protein (hsp90). *J. Biol. Chem.* 268: 1901–1907.

⁴ Sóti, Cs. – Rácz, A. – Csermely, P. 2002. A nucleotide-dependent molecular switch controls ATP binding at the C-terminal domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. *J. Biol. Chem.* 277: 7066–7075.

Egy váratlanul izgalmas könyv: a távoli területek kombinációja az igazi kreativitás

1998-ra az előbb említett kilencven kilodaltonos hősokkfehérjéről már tudtuk, hogy nem egy szomszédja van – az az inzulinreceptor például, amelyet az előző történetemben említettem –, hanem legalább ezer. Az 1998-as évben megjelent azonban egy olyan cikk, amelyen nagyon mélyen elgondolkodtam. *Susanna Rutherford* és *Susan Lindquist* a *Nature*-ben írták le, hogy a kilencven kilodaltonos hősokkfehérje képes az evolúció sebességét szabályozni.⁵ Már akkor meggyőződésemmé vált (de mind a mai napig még nem következett be), hogy ezért a felfedezésért egyszer Nobel-díjat fognak adni. Nem csak azért tartom ezt a cikket új irányt mutató, korszakos felfedezésnek, mert egy olyan jelenségnek, az evolúció sebessége szabályozásának, az első molekuláris mechanizmusára mutatott rá, amelyről fogalmunk sem volt, hogy hogyan is szabályozódik. Azért is korszakos felfedezésnek tartom a munkát, mert egy olyan újfajta szabályozási típusra mutatott rá, amely nem úgy működik, hogy „A” fehérje szabályozza „B” fehérjét, hanem úgy, hogy fehérjék százai, ezrei együttesen szabályoznak egyetlen jelenséget.

1998-tól éveken át foglalkoztatott ez a kérdés. Hogy a csudába lehet az, hogy ezer fehérje egyetlenegy hatást képes szabályozni, például az evolúció sebességét? Melyik az a módszer vajon, amellyel azt lehet megvizsgálni, hogy hogyan hat kölcsön ezer fehérje egymással, és hogyan lesz ebből a milliányi kölcsönhatásból egyetlen eredmény?

Magyarország nagyon szerencsés ország. Azért vagyunk nagyon szerencsések, mert kicsik vagyunk. Mivel Magyarország ilyen kicsi, ezért nagyon kevés olyan szakember van, aki pontosan ugyanazon a szakterületen dolgozik,

⁵ Rutherford, S. L. – Lindquist S. 1998. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396: 336–342.

mint az ember saját maga. Például a hősokkfehérjéjével *Vigh László* barátom laboratóriumán kívül sok mindenki más ebben az országban nem nagyon foglalkozik. Éppen ezért, ha egy magyar tudós nem akarja elunni magát nagyon hamar, akkor olyan kollégákkal kell beszélgetnie, akiknek látszólag semmi köziük nincsen ahhoz a tudományterülethez, amelyet ő vizsgál. Nagy szerencsém, hogy *Vicsek Tamást* a barátomnak tudhatom. Így hát Vicsek Tamást is megkérdeztem sok mindenki más mellett, hogy mi az a módszer, amellyel ezer fehérje egyetlen hatását le lehet írni. Tamás felhívta a figyelmemet *Barabási László* – külön nagy öröm a számomra, hogy Laci el tudott jönni a mai napon, és itt ül a hallgatóság soraiban – *Behálózva* című könyvére.⁶ A *Behálózva* című könyv egy új világot nyitott meg előttem. Úgy is mondhatnám, hogy Laci ezzel engem egy életre behálózott. Ez a könyv megmutatta nekem, hogy a hálózat kutatás valóban egy olyan eszköztárat ad az emberek kezébe, amellyel meg lehet válaszolni azt a kérdést, hogy ezer fehérjének hogyan lehet egyetlen közös hatása.

Az az értékes tapasztalat, hogy az egymáshoz nagyon nem közeli tudományterületeket képviselő kutatók egymásnak igenis nagyon-nagyon alapvető ötleteket tudnak adni, egy egész életre szóló tapasztalásommá vált. A saját hálózatos munkacsoportom (www.linkgroup.hu) is egy ilyen multidiszciplináris munkacsoport. Poincarét szeretném idézni, aki több mint száz évvel ezelőtt a matematika módszertáráról megjelent könyvében⁷ írta le, hogy az igazi kreativitás a távol eső területeknek a kombinációjából adódhat össze. Az a megközelítés tehát, hogy látszólag össze nem függő tudományterületeket vagy gondolatokat próbál meg az ember mégiscsak összefűzni, igencsak gyümölcsöző lehet.

⁶ Barabási, L. 2002. *Linked*. Perseus Book Group.

⁷ Poincaré, H. 1908. *The foundations of science*. Science Press, New York.

Mennyire hasonlóak a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok?

Az elmúlt másfél évtizedben kiderült, hogy nagyon sok olyan tulajdonsága van a természetben előforduló hálózatoknak, amelyek közösek.⁸ Az a megdöbbentő ebben az állításban, hogy szinte teljesen mindegy, hogy milyen komplex rendszert ír le az adott hálózat, egyetlen fehérje szerkezetét, egy egész fehérjeseregletnek a kapcsolatrendszerét, a sejtjeink kapcsolatrendszerét, például az agyunkat, vagy pedig az egész emberi társadalmat. Ezek a hálózatok mind-mind kisvilágok, azaz a nódusaik nagyon rövid utakkal vannak összekötve egymással. Ezen hálózatok mindegyikében szerepelnek csomópontok, tehát olyan nódusok, amelyeknek lényegesen több kapcsolata van, mint a hálózat többi tagjának. A hasonlóságok arra a fontos következtetésre is elvezetnek, hogy a biológiai hálózatokra akkor is érdemes figyelniük, amikor a saját emberi életünkről beszélünk. Ennek az az oka, hogy a biológiai hálózatok már hárommilliárd éve tanulnak, és az ember messze nem jutott még el a generációi számában arra a tapasztalati tömegre, amelyet egy biológiai hálózat az évmilliárdok során magában már rögzített.

Hogyan változnak meg a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok: mit tud az élesztő, amit mi, emberek nem tudunk?

A továbbiakban három olyan megfigyelést szeretnék megosztani a jelenlévőkkel, amelyek valamelyest válaszolni tudnak arra a kérdésre, hogy „*Hogyan változnak meg a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok?*”? Az első hálózatos alkalmazkodási mechanizmust *Mihalik Ágoston* barátommal találtuk meg.⁹ (Mi-

⁸ Csermely P. 2005. *A rejtett hálózatok ereje*. Vince Kiadó, Budapest; Csermely P. 2009. *Weak links*. Springer Verlag, Heidelberg.

⁹ Mihalik, Á. – Csermely, P. 2011. Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput. Biol.* 7: e1002187.

halik Ágoston tudományos diákköri hallgató volt akkor, amikor ezt vizsgálta, jelenleg Angliában kutat PhD-hallgatóként.) Ágostonnal az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatát vizsgáltuk az élesztő nyugalmi helyzetében és stressz után. Az élesztő esetén a nyugalmi helyzet iszonyatosan gyors osztódást jelent (ilyenkor fut ki az élesztő a pohárból). Az élesztőnek nagyon könnyű stresszt okozni: az élesztősejt stresszként éli meg, ha felmelegítem, ha lehűtöm, ha több élelmiszert adok neki, és azt is, ha kevesebbet. Az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata nyugalmi állapotban egy olyan fehérjegyár, amely az osztódó élesztősejteknek az alapanyagát termeli. Minden ez alá a feladat alá van rendelve egy gyorsan osztódó élesztőnek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatában. A fehérjehálózat közepén a riboszóma és azok a fehérjék vannak, amelyek az új fehérjék szintéziséért és a sejtosztódás előkészítéséért felelősek.

Hogyan változik meg ez a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózat a stressz hatására? Elveszti a fontosságát a riboszóma és minden olyan fehérjecsoport, amely a fehérjék szintézisét, az új sejt megszületését segíti elő. A fehérjék maszszív mennyiségű szintézisére a stresszben nincs szükség, de nincs is lehetőség, hiszen ilyenkor nagyon kevés a sejt energia. Ugyanakkor a stresszben egy sor olyan funkció válik nagyon fontossá, amelyek az élesztősejt túlélését segítik. A stressz során a túlélést segítő funkciók úgy szerveződnek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatban, hogy azok a fehérjék, amelyek az egyes túlélési funkciókat kódolják, nagyon szoros és nagyon tartós kapcsolatba lépnek egymással. Hálózatos nyelvezetben ezt úgy tudjuk elmondani, hogy azok a csoportok, amelyek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatokon belül vannak, a stressz hatására nagyon szoros kapcsolatrendszer alakítanak ki egymással. Ezzel szemben a nem stresszelt élesztőben ugyanezek a csoportok egymásba átfolyva, egymással nagyon nagy átfedésben, egymástól nagyon megkülönböztethetetlenül vannak jelen az élesztősejtben.

Összefoglalva az eddigiekben ismertetett első példámát úgy fogalmazhatok, hogy stressz hatására az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatának a csoportjai szétválnak, és egymástól elkülönülnek. Ezt a választ az emberek is ismerik. Társadalmi válság esetén a társadalmi hálózatokban erősen érzékelhető a „fogjunk össze”, a „legalább a mi kis csoportunk fogjon össze” reflexválasza. De van egy olyan válaszjelenség, amelyet az élesztő tud, és amelyet mi, emberek nem annyira tudunk. Az élesztő tudja, hogy a válságban az egyik legfontosabb túlélési válasz az, hogy a csoportok között fenn kell tartani a kapcsolatokat. Sőt! Éppen a válságban az igen távoli csoportok között új és új kapcsolatokat kell teremteni. Ezzel összhangban azt találtuk, hogy számos olyan fehérje jelenik meg az élesztőben a stressz alkalmával, amelyek egymástól nagyon távoli csoportokat kötnek össze. Az emberi krízishelyzetekben ez a válasz sokkal ritkább. Érdemes tehát abból a szempontból is megfigyelnünk a biológiai hálózatokat, hogy saját viselkedési mintázatainkat is át tudjuk alakítani a társadalmi túlélés érdekében.

Hogyan változnak meg a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok: plasztikus és rigid hálózatok egymásba alakulása

A második hálózatos alkalmazkodási mechanizmus két egymástól nagyon különböző komplex rendszer leírásával közelíthető meg. Az egyikfajta rendszer plasztikus. Az ilyen rendszer olyan puha, mint mondjuk ez a kabát, amely most éppen rajtam van. Ennek a kabátnak az a tulajdonsága, hogy adaptálódik ahhoz a formához, amelyre rákerül. Jelenleg az én formámhoz adaptálódott, de ha ezt a kabátot én most ledobnám a földre (ne aggódjanak, nem fogom megtenni...), akkor a padló formájához adaptálódna. Tehát egy ilyen puha, plasztikus rendszer gyors adaptációra képes. Úgy is mondhatnám, hogy ez az előnye egyben a legnagyobb hátránya is, mert ha teljesen plasztikus, mást sem tud csinálni, csak adaptálódni.

Ezzel szemben egy olyan merev rendszer, mint ez az akadémiai pulpitus, amely itt van előttem, nem képes adaptálódni. Az akadémiai pulpitus egy optimalizált helyzetben rögzítette a formáját. Arra szolgál, hogy mögöttesen lehessen tartani egy székfoglaló előadást, és közben rá lehessen tenni a számítógépet. Az akadémiai pulpitus tehát csak egy dolgot tud. De! Ezt az egy dolgot az akadémiai pulpitus nagyon jól tudja, mert egész élete során emlékszik arra, hogy mi ennek a feladatnak az optimális megoldása. A merev rendszereknek az az óriási előnye, hogy nagy az emlékezőképességük, azaz megőrzik azt a tulajdonságot, amelyet valaha megtanultak. Ugyanakkor a merev rendszereknek az az óriási hátránya, hogy nem képesek ezen változtatni, azaz nem képesek az adaptációra. A plasztikus rendszereknek az az előnye, hogy képesek adaptálódni, de az a hátránya, hogy nincsen memóriájuk, azaz nem képesek megőrizni az adaptáció eredményét.

Ezt a tulajdonságot az idegtudományban a „stability plasticity dilemmá”-nak nevezték el körülbelül tíz évvel ezelőtt.¹⁰ Amikor 2012 májusában a Rockefeller Alapítvány meghívására a bellagiói Serbelloni-palotában tölthettem egy hónapot, egy review¹¹ megírása közben kezdtek érlelődni bennem azok a gondolatok, hogy ez a plasztikus/merev viselkedés messze nemcsak az agyunkra, hanem minden más komplex rendszerre is egyformán igaz. Erről azóta számos cikket közöltünk.¹² Közben az is kiderült, hogy a komplex rendszerek változtatni tudják a merev/plasztikus állapotukat. Amikor merev állapotból plasztikus

¹⁰ Mermillod, M.–Bugaiska, A.–Bonin P. 2013. The stability-plasticity dilemma: investigating the continuum from catastrophic forgetting to age-limited learning effects. *Front Psychol.* 4: 504.

¹¹ Gyurkó, D.–Sóti, C.–Steták, A.–Csermely, P. 2014. System level mechanisms of adaptation, learning, memory formation and evolvability: the role of chaperone and other networks. *Curr. Prot. Pept. Sci.* nyomtatás alatt, preprint: <http://arxiv.org/abs/1206.0094>.

¹² Gáspár, E. M.–Csermely, P. 2012. Rigidity and flexibility of biological networks. *Briefings Funct. Genomics* 11: 443–456; Csermely, P.–Korcsnáros, T.–Kiss, H. J. M.–London, G.–Nussinov, R. 2013. Structure and dynamics of biological networks: a novel paradigm of drug discovery. A comprehensive review. *Pharmacol. Therap.* 138: 333–408.

tikus állapotba mennek át, akkor a tanulóképességük nő meg. Amikor pedig plasztikus állapotból merev állapotba mennek át, akkor az optimumot kiválasztó és megtartó képességük, azaz a memóriaképességük nő meg. Egy komplex rendszer akkor tud optimálisan alkalmazkodni a környezetének a megváltozásaihoz, ha mind a két irányba változik. Plasztikusból merev lesz, és utána merevből plasztikus. A komplex rendszerek nagyon sokszor ezt a változássorozatot ciklikusan többször lejátszzák.

A következő részben három példát mutatok be a plasztikus és a merev rendszerek különbségeire. Az első példa a fehérjék példája. A példa főszereplői azok a molekuláris chaperonok, hősokkfehérjék, amelyeket a második történetem kapcsán már említettem. A chaperonok arra valók, hogy segítsék a sejtben lévő többi fehérjének a betekerődését. Hogyan segítik ezt a folyamatot? Úgy, hogy először széthúzzák a betekeredésre váró fehérjéket. Ez történhet úgy is, hogy rájuk „ülnek”, és összenyomják őket, de akár úgy is, hogy a két szélüket széthúzzák. A lényeg ugyanaz. Amikor a betekerődő fehérje megfeszült azért, mert a chaperonok (adenozin-trifoszfát energiájának a felhasználásával) széthúzták, akkor a betekerődő fehérje egy merevebb állapotba került annál, mint amilyenben előzőleg volt. A széthúzás után a molekuláris chaperonok eleresztik a betekerődő fehérjét. Az eleresztés során a betekerődő fehérje puhább, plasztikusabb lesz, és így esélye lesz arra, hogy megtalálja a saját natív, helyes állapotát. Ez a ciklus többször ismétlődik. Ha az első kör után nem sikerült még megtalálni a betekerődő fehérjének a helyes állapotát, tehát nem sikerült ebben a merev \rightarrow plasztikus átmenetben egy optimumhoz eljutnia, akkor megint széthúzza a molekuláris chaperon. Ebben a második körben a plasztikus állapotból újra merev állapotot vesz fel a betekerődő fehérje, majd megint elereszti a molekuláris chaperon, azaz merev állapotból újra plasztikus

állapotúvá válik, és így tovább.¹³ Tehát a fehérjék segített betekeredése a szervezeten belül plasztikus → merev állapotváltozások sorozataként fogható fel. Ennek az eredményeként a fehérje vagy megtalálja az optimális szerkezetet, a globális optimumot, vagy sem.

A matematikában a simulated annealing optimalizációs folyamatát általában úgy végzik, hogy csak egyszer melegítik fel a rendszert (ahol a „felmelegítést” persze csak képletesen értem), és utána csak egyszer hűtik le. Ha ezt a folyamatot úgy képzeljük el, hogy a lehűtés után a rendszert felmelegítjük még egyszer, majd lehűtjük megint, majd felmelegítjük még egyszer, majd lehűtjük megint, akkor a globális optimumot nagyobb hatékonysággal lehet megtalálni, semmint hogyha ezt a fűtési/hűtési ciklust csak egyszer csináltuk volna meg.¹⁴

A második példám a rákos őssejteknek a példája. Egyre több kísérletes eredmény igazolja azt, hogy a rákot leginkább fenntartó sejttypus, amelyet rákos őssejteknek hívunk, ugyanilyen merev és plasztikus állapotok között ingadozik.¹⁵ A probléma a következő: a rák ellen ható gyógyszerek döntő többsége vagy a rákos őssejtek merev állapota ellen vagy a plasztikus állapota ellen hatékony. Ezeket a rákellenes terápiákat sajnos nagyon jól ki tudja kerülni a rákos őssejt, amely változtatni képes a merev és a plasztikus állapotait. A rákos őssejtek merev és plasztikus állapotok közötti változásait nem utolsósorban az okozza, hogy az ezeket a sejteket felépítő hálózatok plasztikussága, illetve merevsége a környezet változásainak a hatására megváltozik. Nagyon izgalmas lesz majd

¹³ Csermely, P. 1999. The “chaperone-percolator” model: a possible molecular mechanism of Anfinsen-cage type chaperone action. *BioEssays* 21: 959–965; Tompa, P. – Csermely, P. 2004. The role of structural disorder in RNA- and protein chaperone function. *FASEB J.* 18: 1169–1175.

¹⁴ Möbius, A. – Nekliudov, A. – Díaz-Sánchez, A. – Hoffmann, K. H. – Fachat, A. – Schreiber, M. 1997. Optimization by thermal cycling. *Phys. Rev. Lett.* 79: 4297–4301.

¹⁵ Csermely, P. – Hódsági, J. – Korcsmáros, T. – Módos, D. – Perez-Lopez, A. R. – Szalay, K. – Veres, D. V. – Lenti, K. – Wu, L. Y. – Zhang, X. S. 2014. Cancer stem cells display extremely large evolvability: alternating plastic and rigid networks as a potential mechanism. Network models, novel therapeutic target strategies and the contributions of hypoxia, inflammation and cellular senescence. *Seminars in Cancer Biology*, nyomtatás alatt.

az a gyógyszerfejlesztési stratégia, ahol egyszerre lehet majd plasztikus és merev állapot ellen gyógyszereket találni és alkalmazni ilyen típusú betegségeknél.

A harmadik példám a plasztikus és merev állapotok váltakozására az idegsejt maga. Az Amerikai Tudományos Akadémia lapjában, a PNAS-ben 2011-ben jelent meg Bassett és munkatársainak egy igen érdekes cikke,¹⁶ amelyben fMRI-eljárással mérték, hogy egy egyszerű, zongorajátékot imitáló tanulási folyamat során hogyan változott meg egészséges, önkéntes embereknek az agya. A mérési eredményeket abból a szempontból értékelték ki, hogy az aktív idegsejtek milyen más aktív idegsejtekkel voltak egy csoportban. Úgy definiálták az agynak a plaszticitását ebben a kísérletben, hogyha az aktív idegsejtek elhagyták a tanulás során azt az eredeti aktív idegsejtcsoportot, amelynek eredetileg a tagjai voltak, és egy másik aktív idegsejtcsoport tagjaivá váltak, akkor azt mondták: az agy plasztikus. Ha az aktív idegsejtek nem hagyták el az eredeti csoportjukat, akkor azt mondták: az agy merev. A tanulási folyamat során a magukat csoporthoz rögzítő, tehát a merevnek tartott idegsejtek száma megnőtt. Ha nagyon egyszerűsítsem az üzenetet – és itt elnézést kérek az Akadémia idegtudománnyal foglalkozó tagjaitól, akik megtisztelték az előadásomat a jelenlétükkel –, akkor azt tudom mondani, hogy tanulás közben az agy merevedik. Nagyon érdekes az az eredménye is az idézett kutatócsoportnak (és most megint elnézést kérek az egyszerűsítésért), hogy az eleve „merev agyú” emberek képtelenek voltak hatékonyan tanulni. Ez az egyszerűsített értelmezés persze szinte közhely, de milyen nagyszerű, hogy ez a megfigyelés hálózatos szempontból is bizonyítható.

Az utolsó példám a kismadarak énektanulása. Akik madártannal foglalkoznak – a biológiai osztálynak számos tagja vagy tudományos alapon, vagy

¹⁶ Bassett, D. S. – Wymbs, N. F. – Porter, M. A. – Mucha, P. J. – Carlson, J. M. – Grafton, S. T. 2011. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108: 7641–7646.

hobbiként imádja a madarakat –, azok tudják, hogy az énektanulás fontossága leginkább a hím kismadaraknál figyelhető meg. Ugyanis egy hím kismadárnak nem nagyon lesz nőtény párja akkor, hogyha rosszul énekel. Azaz a hím kismadár számára létfontosságú, hogy szépen énekeljen. Derégnaucourt-nak és munkatársainak 2005-ben a *Nature*-ben megjelent közleménye¹⁷ nagyon szépen megmutatta, hogy a kismadaraknak akkor, amikor az első nap kikerülnek a párvalasztó színtérre madárkisfiúként, és megtanulják életük első énekét, gyönyörűen fejlődik az énektudása a nap folyamán. A nap végére már egészen bonyolult trillákat énekelnek. De mi történik utána? Éjjel, madáralvás közben a kismadarak jelentős részben elfelejtik a megtanult énektudást, és másnap kezdhetik a tanulást majdnem újra. Ennyire hülye lenne az evolúció, hogy ilyen madarakat fejlesztett ki? Nem! Amikor a kismadarak „újra” megtanulnak egy énekét, az nem pontosan ugyanaz lesz, mint ami az előző napi volt, hanem annál jobb. Majd megint elfelejtenek ebből az énekből egy darabot, és ismét megtanulnak egy még jobb énekét. Nem lehet nem észrevenni ebben a folyamatban azt, hogy a kismadarak agya, az előzőleg összehasonlított, bár nem madárpéldán megvizsgált ideghálózatos példával összevetve, merevebbé válik akkor, amikor megtanult egy énekét, aztán plasztikussá kell, hogy váljon azért, hogy megtanuljon egy újabb énekét. A kismadár énektudása csak akkor lesz optimális, ha az agya legalább húsz-harminc ilyen merev → plasztikus ciklust végigjátszott.

Ennek a példának az a tanulsága, hogy egyszer megtanulni valamit nem elég. Ha a mai napon megtaláljuk életünk első ötletét, és ragaszkodunk hozzá, akkor soha nem lesz második ötletünk. Ha az első ötletünket a tulajdonunként kezeljük, és rettegünk attól, hogy elveszíthetjük, akkor soha nem lesz az elsőnél jobb ötletünk, mert soha nem lesziünk képesek eleresztetni az első

¹⁷ Derégnaucourt, S. – Mitra, P. P. – Fehér, O. – Pytte, C. – Tchernichovski, O. 2005. How sleep affects the developmental learning of bird song. *Nature* 433: 710–716.

ötletünket. Ez a tanulás megint csak olyan, ami messze nemcsak a tanulási folyamatokra, hanem az ember egész életére igaz.

A kreativitás hálózatos értelmezése

A kismadarak énektanulásával és az egész hálózatos merev \rightarrow plasztikus átmenetekkel nagyon szorosan összefügg a kreativitás hálózatos értelmezése. Ha valakit megkérdeznék most a teremben, hogy mi is az a kreativitás, valószínűleg valami olyasmit mondana, hogy a kreativitás valami rendkívüli, érdekes, új, meglepő dolog. Aki kreatív, az olyasmit tesz, amire nem számítottunk, ami tényleg új, ami meglepő, ami originális, eredeti. A kreativitás tehát nagyon összefügg a játékosággal, a plasztikus, a sok mindenre figyelő és a sok mindenre reagáló állapottal.

Bolyai Farkas *Az aritmetika eleje* című könyvében így fogalmazta meg a játék gondolatformáló erejét: „*Mindenekfelett játszódjék és nőjön a gyermek: a szünetlen való tanítás elnyomja a növés erejét, s az eszet, mint az országút, olyan meddővé teszi.*”¹⁸ Hálózatos módon ezt talán úgy lehetne megfogalmazni, hogy a kreatív nódus a hálózatoknak az az eleme, amelyik nem rögzíti magát egy bizonyos hálózatos csoporthoz, hanem nagyon intenzíven, nagyon dinamikusan megváltoztatja a helyét a hálózatokban.¹⁹ Nem lehet nem észrevenni, hogy a kreatív nódus pontosan az a csoportváltóztató aktív idegsejt, amely az előző példában a tanulás záloga volt. Hadd utaljak vissza a korábban említett Poincaré-idézetre is. Egy kreatív nódus a vándorlásai során olyan ismereteket szed össze, amelyek mindegyike egymástól addig elzárt és nagyon különböző területről érkezett. Ha a kreatív nódus ezeket az ismereteket összegzi, olyan megoldásokra képes, amelyek gyökeresen újak lesznek, tehát kreatívak.

¹⁸ Bolyai, F. 1830. *Az aritmetika eleje*. Felső Visti Kali József, Marosvásárhely.

¹⁹ Csermely, P. 2008. Creative elements: network-based predictions of active centres in proteins, cellular and social networks. *Trends Biochem. Sci.* 33: 569–576.

Fontos azonban megjegyezni azt is, hogy nem mindenfajta kreativitás hasznos. Ha egy villa úgy dönt, hogy ezentúl nem villaszerűen viselkedik, hanem úgy állnak majd a fogai, mint egy szénaboglya, az lehet, hogy egy nagyon játékos tett, de kreatívnak nem biztos, hogy mondanám, mert az ilyen villa bizony évszázadon belül valószínűleg nem nagyon lesz használható. (Hacsak nem pálcikaként használjuk valami kínai étteremben, avagy esetleg fejkaként.) Nem annyira kreatívnak mondható tehát ez a viselkedés, hanem talán inkább lázadó, nonkonformnak.

A fentiekből következően a kreativitásban nemcsak a plasztikus viselkedés, az eredetiség, a meglepetés a fontos, hanem ennek ötvöződnie kell egyfajta minőséggel, hasznossággal, tradícióval, azaz egyfajta merev viselkedéssel is. Míg a plasztikus, játékos viselkedés explorál, azaz felfedezi a lehetséges megoldási módokat, addig a merev viselkedés szelektál a korábban megtalált módszerek között, és kiválasztja belőlük az optimálisat.

A kreativitás kettős természetét azzal a mottóval lehet összegezni, hogy akkor viselkedünk úgy, mint az életünkben, ha a páros napokon idős emberek tudunk lenni, a páratlan napokon pedig fiatalok. Ez a jelen lévő fiatalasszonyoknak és fiatalembereknek – a terem kilencven százalékának, hiszen nem a biológiai, hanem a belső kor a lényeg – éppen olyan fontos üzenet, mint az idősebbeknek.

Hogyan tudjuk megváltoztatni a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatokat?

A székfoglaló előadásom végéhez közeledve ideje lenne válaszolnom az előadás címében feltett kérdésre, azaz arra, hogy „*Hogyan tudjuk megváltoztatni a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatokat?*” A kérdésre adott választ három gondolatban foglalom össze.

Az első gondolat lényege, hogy nagyon nem mindegy a beavatkozás tervezésekor, hogy az a hálózat, amelyiket meg szeretnénk változtatni vajon plasztikus-e, avagy merev? Teljesen más eszközökkel kell ugyanis hozzányúlni egy plasztikus és egy merev hálózathoz. Miért? Egy plasztikus hálózat, például ez a kabát itt rajtam, igen gyorsan eltünteti azt a hatást, amely éri. Ezzel ellentétben, egy merev hálózatban a hatások nem tűnnek el, nem disszipálódnak, és ezért messzire el tudnak jutni. Hadd mutassak egy példát: ahogyan emlékeznek, a merev hálózatra a példám ez az akadémiai pulpitus volt itt előttem. Ha én ezt a pulpitust most megkocogtatom, azt mindenki hallja a teremben, mert az a hatás, amit én a pulpitusra gyakoroltam, nem tűnt el, nem disszipálódott, mert a pulpitus merev. Ha én most a kabátomat kocogtatom meg, azt viszont nem hallja a teremben senki. Higgyék el, ezt még én sem hallom. Azért nem halljuk a kabát kocogtatását, mert a kabát plasztikus hálózata azonnal elnyeli a kocogtatást, ugyanis hővé alakítja, disszipálja.

Ebből az következik, hogyha egy plasztikus hálózatot szeretnék megváltoztatni, akkor a változtatást nem szabad a hálózat szélén kezdenem. Figyeljek meg, hiába pöckölöm ennek a kabátnak a szélét, a kabát közepével az égadta egy világon nem fog semmi sem történni, mert a kabát plasztikus, és a közepéig a pöckölő hatás nem fog elérni. Tehát egyedüli megoldás egy plasztikus hálózat megváltoztatására az, ha a közepét próbálom meg eltalálni, és azt lehetőség szerint nagyon alaposan.

Természetesen egy merev hálózatnál is nagyon kiváló, ha én a közepét akarom eltalálni, mert így aztán biztos, hogy hatást fogok elérni a merev hálózatban. Ezzel a kiváló megoldással csak egyetlen baj van, de az nagy. A merev hálózat ugyanis nem fogja az én hatásomat disszipálni. Azaz ha én telibe találok egy merev hálózatot a kellős közepén, akkor igen alaposan túlgerjeszthetem az egészet, és még akár tönkre is tehetem. Ha a hálózat emberi sejt volt, és az én beavatkozásom egy gyógyszer, akkor egy merev sejt hálózat közepének

a telibe találása esetén mellékhatásokkal vagy akár toxicitással, azaz a beteg megmérgezésével is számolnom kell. Sokkal célravezetőbb tehát, ha a merev hálózathoz nem a középen lévő nódusait találom el, hanem ezen nódusoknak a szomszédjait. Ugyanis a középen lévő nódusok szomszédjait eltalálva, olyan módon tudom befolyásolni a középen lévő nódusokat, hogy a hatás szelektív legyen.²⁰

A plasztikus sejt hálózatoknak a közepükön történő befolyásolására az antibiotikumok igen jó példát jelentenek. Az antibiotikumok olyan sejtekre hatnak, amelyek baktériumként, parazitaként nagyon erősen elkezdtek osztódni a szervezetünkben. A gyorsan osztódó sejt hálózata plasztikus, mert egy ilyen hálózathoz állandóan változnia kell a sejtciklus változásai és az osztódó sejt környezetének a változásai miatt. Az antibiotikumok jelentős része úgy hat, hogy a sejt hálózatoknak egy központi nódusát találja el. Ezzel az antibiotikum igen alapos hatást okoz. A hatása sokszor olyan erős, hogy a hálózattal jellemezhető fertőző baktérium vagy parazita az antibiotikum hatására (szerecsére) meg is hal.

²⁰ A székfoglaló előadásom után megkeresett kedves barátom, *Szász Domokos* akadémikus, azzal a kérdéssel, hogy a hálózat központi nódusai melletti nódusokat eltalálva ugyan már mitől lenne a hatás lényegesen szelektívebb annál, semmint ha a hálózat központi nódusait magukat találom el. A kérdés teljesen jogos, és egyben egy nagyon fontos szemléleti különbségre mutat rá. A matematikában használt gráfok esetén a gráf pontjainak nincsen „identitása”, azaz úgy tekintünk rájuk, mint amelyek teljesen egyformák. Ezzel szemben a természetben létező komplex rendszereket (így például a sejteket) leíró hálózatok nódusai a valóságban nem egyformák. Emiatt és csak emiatt lehetséges az, hogy egy központi nódus (pl. fehérje) egyik szomszédjának a (pl. gyógyszerrel történő) módosítása a szomszédos, központi nódusnak csak bizonyos hatásait fogja aktiválni, de másokat nem. Ha magát a központi nódust „találjuk telibe”, akkor is elérhetünk szelektivitást (hiszen a nódus szerkezete nem homogén), de ez a szelektivitás általában kisebb, semmint ha a hatás terjedésébe belekombináljuk a szomszéd és a kettőjük közötti kapcsolat bonyolult szerkezetét is. Gráfelméleti nyelven fogalmazva, a valós hálózatok mindegyike színes gráf (még hozzá nagyon színes...). Ez a sajátosság rögtön rámutat arra is, hogy milyen nehéz jó „szomszédhatást” tervezni, hiszen ahhoz arra is szükség van, hogy ismerjük a két kölcsönható szomszéd részletes szerkezetét leíró két hálózatot, és egybe tudjuk őket illeszteni. Szerencsére ma már ennek az eljárásnak megszülettek a bioinformatikai alapjai.

A bakteriális sejtekkel ellentétben a differenciált sejtek, azaz például a különböző emberi szövetek sejtjei, egy olyan állandó környezetben vannak, amelyhez optimalizálódtak. A differenciált sejtek hálózatai sokkal merevebbek, mint a baktériumok hálózatai. Nem csoda tehát, hogy e merev hálózatok közepére ható gyógyszerek sokszor váratlan mellékhatásokat okoznak. Az olyan gyógyszerek, mint például a rapamicin vagy a közismert aszpirin, amelyek közül az aszpirin legalább ötven célpont ellen hat egyszerre, úgy hatnak, hogy nem pont azon a fehérjén fejtik ki a hatásukat,²¹ amely a betegségben a leginkább érintett, hanem egy mellette lévő fehérjéhez kapcsolódnak.

Az olyan gyógyszereknek a száma ma még viszonylag kevés, amelyekről biztosan tudjuk, hogy a betegségekben érintett fehérjék mellett hatnak, mert ez a hálózatos vizsgálatsorozat még nagyon új gondolatokon alapul. Ám a munkacsoportom is már sok olyan módszert azonosított, amellyel a hatékony (de nem okvetlenül mind középponti) hálózatos nódusokat meg lehet találni. Ezek a módszerek a csoportom honlapjáról mind szabadon letölthetők. A hatékony nódusokat azonosító módszerek között van olyan, amelyik a csoportok magját találja meg, (www.modules.linkgroup.hu, ez Kovács István munkáját dicséri).²² Van olyan módszer, amelyik azokat a nódusokat találja meg, amelyek a hálózatos nódusok játékelméleti (például fogolydilemmában mutatott) együttműködését a legjobban megbontják, vagy éppen hogy megalapozzák (www.NetworGame.linkgroup.hu, ezt a programot Simkó Gábor készítette el).²³ Van egy olyan módszerünk is (www.Turbine.linkgroup.hu, Szalay Kristóf kiváló

²¹ Nussinov, R.–Tsai, C.-J.–Csermely, P. 2011. Allo-network drugs: harnessing allostery in cellular networks. *Trends Pharmacol. Sci.* 32: 686–693.

²² Kovács, I. A.–Palotai, R.–Szalay, M. S.–Csermely, P. 2010. Community landscapes: a novel, integrative approach for the determination of overlapping network modules. *PLoS ONE* 7: e12528; Szalay-Bekő, M.–Palotai, R.–Szappanos, B.–Kovács, I. A.–Papp, B.–Csermely, P. 2012. ModuLand plug-in for Cytoscape: determination of hierarchical layers of overlapping network modules and community centrality. *Bioinformatics* 28: 2202–2204.

²³ Simko, G. I.–Csermely, P. 2013. Nodes having a major influence to break cooperation define a novel centrality measure: game centrality. *PLoS ONE* 8: e67159.

munkája),²⁴ amelyik a hálózatos jeleknek és zajoknak, azaz összefoglaló néven a perturbációknak a terjedését vizsgálja. Ezzel az utóbbi módszerrel fogok foglalkozni az előadásom hátralévő részében.

Szalay Kristóf az elmúlt néhány évben fejlesztette ki a Turbine-eljárás-csomagot, amelynek a Designernek elnevezett része olyan hálózatos nóduscsoportokat keres meg, amelyeket ha egyszerre aktiválunk (vagy gátolunk), akkor a hálózattal leírt komplex rendszer az aktuálisan jellemző állapotából egy általunk kívánt állapotba átvihető lesz. Ennek az eljárásnak a jelentőségét az adja, hogy az aktuális állapot lehet egy emberi sejt beteg állapota és a kívánt állapot pedig az egészséges állapot. Azaz a Turbine programcsomag Designer modulja alkalmas olyan gyógyszer-célpontcsoportok megtalálására, amelyek egyidejű befolyásolásával egy adott betegség gyógyítható. Egyre több hatékony gyógyszerről derül az ki, hogy ilyen „multi-target” gyógyszer.²⁵

Először egy egyszerű modellkísérlet mutat be a Turbine Designer program hatékonyságának illusztrálásaként. Kristóf barátom kiválasztott három fehérjét az élesztő már korábban említett fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatában. Megadta azt a Turbine Designer programnak, hogy milyen hatás éri ezeket a fehérjéket egy adott, egymástól különböző információterjesztő lépésben. A bemutatott vizsgálatban CDC28 nevű fehérjét százezer egység hatás érte, a GSY2 fehérjét ötvenezer egység hatás érte, az SLT2 fehérjét pedig

²⁴ Farkas, I. J. –Korcsmáros, T. –Kovács, I. A. –Mihalik, Á. –Palotai, R. –Simkó, G. I. – Szalay, K. Z. – Szalay-Bekő, M. – Vellai, T. – Wang, S. – Csermely, P. 2011. Network-based tools in the identification of novel drug-targets. *Science Signaling* 4: pt3; Szalay, K. Z. – Csermely, P. 2013. Perturbation centrality and Turbine: a novel centrality measure obtained using a versatile network dynamics tool. *PLoS ONE* 8: e78059; Szalay, K. Z. –Csermely, P. 2013. Eljárás, processzoros berendezés és számítógépi programtermék komplex rendszerbe történő beavatkozás tervezésére. Magyar szabadalmi bejelentés, P1300737.

²⁵ Csermely, P. –Agoston, V. –Pongor, S. 2005. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.* 26: 178–182; Ágoston, V. –Csermely, P. –Pongor, S. 2005. Multiple, weak hits confuse complex systems: a transcriptional regulatory network as an example. *Phys. Rev. E* 71: 051909.

nyolcezer egység hatás érte. Kristóf kiszámoltatta a Turbine programmal azt, hogy tizenöt információterjesztő lépés után milyen állapotba kerül az az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózat, amelyet pontosan ilyen hatások értek a kísérlet során. A 15. lépésben mutatott végállapot kiszámolása után Kristóf már csak ezt, a végállapotra vonatkozó információt hagyta meg a Turbine programnak. Ezek után megkérdezte a Turbine Designer programot, hogy rájön-e arra, hogy milyen hatások eredőjeként állt elő pontosan az a végállapot, amelybe az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata a 15. információterjesztő lépés után került. A Turbine Designer program a következő választ adta a feltett kérdésre: egy ilyen végállapot akkor áll elő, ha az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata összesen 2444 fehérjéből csak három fehérjét aktiválunk, méghozzá a CDC28 fehérjét, a GSY2 fehérjét és az SLT2 fehérjét. Tehát a program eltalálta mind a három aktivált fehérjét. Sőt. A program eltalálta precízen azt is, hogy mekkora hatást kell gyakorolni ezekre a fehérjékre ahhoz, hogy a kívánt végállapot előjöjjön, és még majdnem azt is, hogy ezeket a hatásokat hányadik információterjesztő lépésben kell a rendszerbe juttatni. Ha összesítjük az eredményt, akkor azt kapjuk, hogy a Turbine Designer program 99,4%-os, tehát majdnem teljes pontossággal tudta megmondani azt, hogy egy bonyolult rendszer adott végállapotát milyen kiindulási hatások összegzéseként lehet előállítani.

Természetesen nagyon örültünk ennek az eredménynek. Annyira, hogy vérszemet kaptunk, és jó néhány olyan rendszert megvizsgáltunk, amelyek immár a gyógyításhoz közelebb állnak. Ezek egyike egy leukémiás sejtnak a jelátviteli hálózata volt. Nem minden fehérje van benne ebben a hálózatban, csak azok a fehérjék, amelyek az emberi T-limfocita-sejteknek a rákos folyamataiban valamilyen fontos szerepet játszanak.²⁶ A következő volt az indító

²⁶ Zhang, R. – Shah, M. V. – Yang, J. – Nyland, S. B. – Liu, X. – Yun, J. K. – Albert, R. – Loughran, P. Jr. 2008. Network model of survival signaling in large granular lymphocyte leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 16308–16313.

kérdésünk: hogyha a kiindulási állapot egy interleukin-7 citokinnel történő aktiváció után beállt aktívan osztódó (rákos) állapota a T-limfocitáknak, akkor vajon hogyan lehet elérni azt az egészséges célállapotot, amelyben a limfociták nem fognak gyorsan osztódni? Feltéve ezt a kérdést a Turbine Designer programnak, a program a következő három fehérje megváltoztatását javasolta: aktiválni kell az interferon-alpha-1 és a CD45-ös fehérjéket, és ezzel párhuzamosan gátolni kell a foszfolipáz-C-gamma-1-et ahhoz, hogy a T-limfociták a gyorsan osztódó (rákos) állapotból a gátolt (egészséges) állapotba kerülhessenek. Nagyon érdekes tanulsága volt ennek a szimulációnak az, hogy amikor az irodalomban megvizsgálta az ember az addig közölt eredményeket, kiderült, hogy az interferon-alpha-1 aktiválásának és a foszfolipáz-C-gamma-1 gátlásának a szimulációs eredményekkel megegyező hatásait már korábban igazolták.²⁷ Még izgalmasabb volt az, hogy a szimuláció eredményének a megkapása után közölték azt a cikket, amely a CD45 aktiválásának hasonló hatásáról számolt be.²⁸ A vizsgálataink nagyon érdekes tanulsága az is, hogy a javasolt három beavatkozást egyszerre elvégezve a szimuláció azt mutatta, hogy a rákos sejtek nemcsak abbahagyják az osztódást, de bennük a programozott sejthalál (az apoptózis) mechanizmusa is aktiválódik. Mivel az apoptózis „becsomagolja” a haldokló sejteket, és így – más sejthalálformákkal, például a nekrozissal ellentétben – nem okoz gyulladásos jelenségeket, a Turbine Designer által tervezett gyógyszeres beavatkozás az egyik lehető leghasznosabb hatást fejtheti ki.

²⁷ Goldstein, D. – Laszlo, J. 1988. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J. Clin.* 38: 258–277; Sala, G. – Dituri, F. – Raimondi, C. – Previdi, S. – Maffucci, T. – Mazzeletti, M. – Rossi, C. – Iezzi, M. – Lattanzio, R. – Piantelli, M. – Iacobelli, S. – Brogini, M. – Falasca, M. 2008. Phospholipase C-gamma-1 is required for metastasis development and progression. *Cancer Res.* 68: 10187–10196.

²⁸ Porcu, M. – Kleppe, M. – Gianfelici, V. – Geerdens, E. – De Keersmaecker, K. – Tartaglia, M. – Foà, R. – Soulier, J. – Cauwelier, B. – Uytendaele, A. – Macintyre, E. – Vandenberghe, P. – Asnafi, V. – Cools, J. 2012. Mutation of the receptor tyrosine phosphatase PTPRC (CD45) in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 119: 4476–4479.

Összefoglalás és zárszó

Összefoglalva a székfoglaló előadásom tudományos részének lényegét, avagy másképp fogalmazva: az előadás hazaviendő üzeneteit, az első fontos üzenet úgy fogalmazható meg, hogy a hálózatok merevségének és plaszticitásának a változásai úgy tűnik, hogy igen fontos és a természetben nagyon általánosan előforduló adaptációs mechanizmust írnak le. A második megállapítás az, hogy plasztikus hálózatokat a központi nódusaikon keresztül érdemes megtámadni, a merev hálózatokat viszont a központi nódusaikkal szomszédos nódusaikon érdemes befolyásolni ahhoz, hogy hatékony, de ugyanakkor a hálózatot kímélő beavatkozást érhessünk el. Végezetül fontos tanulság az is, hogy a hálózatos beavatkozási pontok, így például a gyógyszercélpontok, szimulációs módszerekkel jól megjósolhatóak.

Az akadémiai székfoglaló előadásokban sokan a saját munkásságukat érintő számszerű adatokat is be szoktak mutatni: impaktfaktorokat, idézeteket és efféléket. Én is bátorodom egy számszerű eredményt bemutatni a munkásságomról, mégpedig azt, hogy évente hány levelet írtam meg 2000 óta, amikor az akadémiai jelölésem először felmerült. Az egy évben megírt (postai vagy e-mail) levelek száma átlagosan ötezer volt, de volt néhány olyan év is, amelyben a megírt levelek száma tizenötezerre is felment. Az ilyen években világkongresszusok, illetve az egész Kárpát-medencére kiterjedő és ma már több mint kétszázezer embert megmozgató magyar tehetségsegítő hálózat szervezésében vettem részt. Hogyha a tisztelt osztályelnök úr még ezek után is át fogja adni nekem ezt a zöld hengerbe rejtett akadémiai levelező tagságról szóló oklevelet, amelyet idekészített a mellettem lévő asztalra, akkor – mentségemre – annyit mindenképpen el tudok mondani, hogy az elmúlt 14 évben megírt összesen 141 595 levéllel, *levelezésben* minden bizonnyal teljesítettem a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjaitól jogosan elvárt követelményeket.

Az előadásomat *Khalil Gibran*tól vett idézettel zárom. A neves gondolkodó egyetlen mondatát szeretném a hallgatóság figyelmébe ajánlani. A mondat a következő: „*A munka a láthatóvá tett szeretet.*”²⁹ Nekem ez a mondat az életmotómmá vált. A mondatnak eddig négy értelmezése jutott eszembe, amelyeket szeretnék most megosztani Önökkel. Az első értelmezés *Csikszentmihályi Mihály* flow-elméletével³⁰ rokon. Ebben az értelmezésben a munka olyan módon teszi láthatóvá a szeretetet, hogy a munkát végző ember a munka közben örömmel válik eggyé a munkájával. E folyamat során saját magában új és új, a munka által felszínre hozott értékeket fedez fel. Az első értelmezésben tehát a láthatóvá tett szeretet a munka szeretete, saját magunk szeretete, illetve a jelenvaló idő minden egyes pillanatának a szeretete. Ez egy nagyon fontos, nélkülözhetetlen kiindulási pont.

„*A munka a láthatóvá tett szeretet*” mondatnak van azonban egy ezen túlmutató, második értelmezése is, amely *Khalil Gibran* eredeti leírásában is központi szerepet kapott. Ha munka közben végig nemcsak saját magunkra, hanem mindarra a sok generációra is gondolunk, amelynek a mi munkánk majd örömet fog okozni, és nemcsak a múlt pillanatot, hanem őket is szeretjük azzal, hogy a saját munkánkat a legjobb tudásunk szerint és a legnagyobb odaadással végezzük el azért, hogy nekik majd a miáltunkul elért eredmény a legtöbb örömet okozza, akkor úgy hiszem, hogy még többet tanultunk meg abból, hogy miért is érdemes élni.³¹ A mondat második értelmezésében tehát

²⁹ Gibran, K. *The prophet*. 2011. Martino Fine Books.

³⁰ Csikszentmihályi, M. *Flow: The psychology of optimal experience*. 2008. Harper Perennial Modern Classics.

³¹ Egyik kedves barátom, *Tátrai Ágnes* története nagyon fontos részét világítja meg ennek a gondolatnak. Ági édesapja sokszor mondta, amikor még Ági kislány volt: „*Tanulj lányom, mert ha nem teszed, akkor utcaseprő lesz belőled!*” De az apai intelem itt nem fejeződött be, hanem tovább folytatódott. „*De ha utcaseprő lesz belőled lányom, az nem baj, csak akkor úgy seperd fel azt az utcát, bogyba utána visszafordulsz, és végignézel a munkádon, akkor elégedett legyél vele.*” Bennem nagyon megmaradt ennek a mély bölcsességnak az üzenete, hiszen egy tisztára söpört utca tényleg azoknak a későbbi járkelőlőknek ad szeretetet, akiket az utcaseprő szinte biztos, hogy személyesen nem ismer. Egy vajas kenyeret is kétféle módon lehet megkenni. Vagy beleadja az ember az az

a „láthatóvá tett szeretet” mások szeretete, a mi munkánk által a lehetőségből valósággá váló jövő szeretete. Ez egy minket kiteljesítő, igen fontos pont.

Tisztelt Hölgyeim és Uraim! Idáig jutottam el a gondolkodásban körülbelül két hónappal ezelőtt. Az azóta eltelt néhány hónap azonban a „*A munka a láthatóvá tett szeretet*” mondatnak két újabb értelmezését is megvilágosította előttem. A mondat harmadik értelmezésében a láthatóvá tett szeretet az a szeretet, amelyet mi valaha is kaptunk másoktól. Legfőként a saját családuktól, azoktól, akik igazán szeretnek minket, és akikért élve széppé varázsolódik az életünk. A másoktól kapott szeretet azonban ennél a nagyon erős magnál sokkal bővebb. Az a szeretet, amelyet a munkánk során láthatóvá tudunk tenni, nemcsak abból a szeretetből táplálkozik, amelyet mi magunk kaptunk bármikor, hanem abból a szeretetből is, amelyet minden ősiünk és ismerősiünk valaha, valamikor kapott, és őseinknek, ismerőseinknek vagy nekünk magunknak továbbadott. A harmadik értelmezésben tehát a láthatóvá tett szeretet a minket szerető környezet szeretete, a saját egyéni múltunkban és a saját múltunkat tápláló közös emberi múltban, a hagyományainkban, a kultúránkban gyökeredző ősi és elraktározott szeretet, amelyet mi másokra a munkánk által ki tudunk sugározni. Ez a jelen, a jövő és a múlt körét csaknem teljessé tevő, nagyon fontos pont.

„*A munka a láthatóvá tett szeretet*” mondatnak van azonban egy még ennél is bővebb, negyedik értelmezése is. Egy akadémiai székfoglaló alkalmával ritkán szokott ilyen értelmezés elhangzani, de nem lenne teljes a gondolatmenet,

íránt érzett szeretetét, akinek keni a vajas kenyeret, és akkor az az egyszerű kenyér rögtön csoda lett, vagy nem, és akkor hiába jó a kenyér, hiába jó a vaj, mégsem lesz belőle igazi vajas kenyér. Hadd idézzem harmadik és utolsó példaként ide Örkény István *Paprikakoszorú* című novelláját: „*Ha sok cseresznyepaprikát madzagra fűziünk, abból lesz a paprikakoszorú. Ha viszont nem fűzzük fel őket, nem lesz belőlük koszorú. Pedig a paprika ugyanamnyi, éppoly piros, éppoly erős. De mégse koszorú. Csak a madzag tenné? Nem a madzag teszi. Az a madzag, mint tudjuk, mellékes, harmadrangú valami. Hát akkor mi? Aki ezen elgondolkozik, s ügyel rá, hogy gondolatai ne kalandozzanak összevissza, hanem helyes irányban haladjanak, nagy igazságoknak jöbet a nyomára.*”

ha ezt a negyedik értelmezést nem osztanám meg Önökkel. A minket körülvevő, ránk sugárzó szeretet ugyanis nemcsak emberi szeretet, hanem *isteni szeretet* is. Ha egybe tudunk olvadni a Világ egészével, ha meg tudjuk érezni azt a fenséges nagyságot, amelyet a mi törpeségünkhöz képest a Világ egésze és a Világ egészének a minket is befogadó szeretete jelent, akkor tudjuk igazán átadni ezt a szeretetet a többieknek, akár a munkánkban, akár létezésünk bármely pillanatában. Ezzel a negyedik értelmezéssel érthetjük meg igazán Khalil Gibran „*A munka a láthatóvá tett szeretet*” mondatának a legteljesebb és a legigazibb értelmét.

Köszönetnyilvánítás

Székfoglaló előadásom végeztével elsőként köszönetemet szeretném kifejezni azoknak, akik 2003 óta engem az Akadémia levelező tagjának ajánlottak: *Barabási Lászlónak, Erdei Annának, Fekete Gábornak, Fésüs Lászlónak, Freund Tamásnak, Friedrich Péternek, Gráf Lászlónak, Podani Jánosnak, Pócs Tamásnak, Székely Györgynek, Vicsek Tamásnak* és végül, de nem utolsósorban, *Vigh Lászlónak*. Az ajánlóim közül ki szeretném emelni Friedrich Péter akademikust, aki már nem lehet közöttünk. Nagy öröm a számomra, hogy felesége, *Rika* részt tud venni ezen az előadáson.

Köszönet illeti tanárait és mestereimet: *Holics Lászlót, Somogyi Jánost, C. Ronald Kabnt, Anthony Martonosit és Varga Ernőt*. Nagy öröm számomra, hogy közülük Holics László, aki az Apáczai Csere János Gimnáziumban a fizikatanárom volt, és aki tegnap ünnepelte a nyolcvanharmadik születésnapját, el tudott jönni, és velünk tud lenni a teremben.

Nagyon örülök annak, hogy sok munkatárssal oszthattam meg a tudományos kutatás örömét az elmúlt sok évtizedben. Hadd álljon itt néhány név közülük: *Alper Arslan, Antal Miklós, Aszalos Adorjan, Böde Csaba, Swati Chatterjee, Dancsó Balázs, Dénes László, Fábíán Tibor, ifj. Gergely Péter, Gilányi Beatrix, Barry*

Goldstein, Philip Grimley, Hargitai Judit, Jossi Meyerovitch, Mihalik Ágoston, Mihály Katalin, Nguyen Minh-Tu, Nardai Gábor, Palotai Robin, Papp Diána, Papp Eszter, Pató Bálint, Pénzes Zoltán, Putics Ákos, Rácz Attila, Szamel Márta, Tóth Sándor, Mario Saad, Schnaider Tamás, Steve Shoelson, Ken Siddle, Söti Csaba, Spiró Zoltán, Amere Sreedhar, Steták Attila, Szántó Ildikó, Vántus Tibor, Varga Sándor és Giacomo Zoppini.

Nagyon örülök annak is, hogy sok kiváló együttműködő partnerrel tudtam és tudok együtt dolgozni a világ minden tájáról. Néhány nagyszerű kutatót itt is felsorolok: *Bánbegyi Gábor, Geoffrey Blatch, Buday László, Jürgen Eckel, Faragó Anna, Farkas Illés, Ferdinandy Péter, Friedrich Péter, Hegedűs Tamás, Henics Tamás, Hollósi Miklós, Jermendy György, Alexander Kabakov, ifj. Kellermayer Miklós, Kéri György, Georg Klein, Leon Lederman, Mandl József, Yoshibiko Miyata, Ruth Nussinov, Orosz György, Pongor Sándor, Prohászka Zoltán, Radics Lajos, Yu-Fei Shen, Teplán István, Tompa Péter, Axel Ullrich, Brian Uzzi, Vellai Tibor, Vér Ágota, Vigh László, Ling-Yun Wu, Ichiro Yabara és Xiang-Sun Zhang.*

A munkánkat segítő szervezeteknek is szeretném megköszönni a pénzbeli támogatást: EU-COST, ETT, EU-FP6, FKFP, Howard Hughes, ICGEB, KKK, NFKP, OTKA (1992 óta folyamatosan, jelenleg a K83314-es támogatással), Phare, Semmelweis Egyetem, TÁMOP és Volkswagen Foundation.

Végül, de nem utolsósorban a köszönetnyilvánítás a munkacsoportom jelenlegi tagjait illeti. A „LINK” munkacsoport (www.linkgroup.hu, amelynek a neve nem a munkamorálra utal, hanem a gazdag hálózatos kapcsolatrendszerre) több mint száz fős. Ebből a százból annak a 48 embernek a nevét sorolom itt fel, akik a legintenzívebben vesznek részt a közös munkában, és akik emiatt a csoport honlapján az előadás időpontjában fent voltak: *Antalfi Gergely, Tom Chaturapruek, Lisa Beatrice Caruso, Fazekas Dávid, Fekete Iván, Fenyves Bánk, Gáspár E. Merse, Gulyás Máté, Gyuris Péter, Gyurkó Dávid, Hódsági János, Franck Kalala Mutombo, Kiss Huba, Korcsmáros Tamás, Kormos Máté, Kovács István,*

Jin-Shan Li, London András, Módos Dezső, Nagy Richárd, Pál Csaba, Papp Balázs, Perez-Lopez Áron Ricardo, Portschy Ádám, Rimay Zoé, Kuljeet Singh Sandhu, Serguei Saavedra, Schádl Kornél, Simkó Gábor, Benjamin Siranosian, Siska Veronika, Jacob Stein, Szabó Gábor, Szalay Kristóf, Szalay-Bekő Máté, Szendrődi Noémi, Szilágyi András, Szirák Ádám, Szóts Ákos, Szeptelszky Zsuzsa, Türei Dénes, Tüzes Dániel, Vassy Zsolt, Veres Dániel, Shijun Wang, Zhen Wang (Hongkong), Zhen Wang (Dalian) és Zabibi Arashk Árpád. Ahogyan a nevek is mutatják, a munkacsoport nemcsak multidiszciplináris, hanem igen nemzetközi is, tagjai vannak Baselben, Bethesdában, Dalianban, Dél-Afrikában, Hongkongban, Indiában, Kaliforniában, Nashville-ben, Pekingben, Providence-ben, Rómában, San Franciscóban, Sevilleben és St. Paulban.

A legfontosabb köszönetem a családomat illeti. Ilyen csodálatos családdal könnyű dolgozni, és ilyen nagyszerű családi háttérrel könnyű eredményeket elérni, mert örömmé válik a kutatás, mint ahogy az egész élet is.

Nagyon szépen köszönöm megtisztelő figyelmüket!

Erdy János
Bodhradovszky József

Wenzel Gusztáv
Fábian László
Nagy János

Arany János
Terintetes Nagygyűlés!

32. § a egy szót:
Minden újonnan választott tag, a külső kivétel
lel, osztályába tartozó dolgot felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetős esetén helyette
sével, legfeljebb egy év alatt kétszer; külsőben meg
választása meg nem működő:

Lehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la-
kor gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallga-
tag elvésszi a szabály meg nem tartatását, amellyel
tesz, mint örvös szabályzatunkat erőltetve terintetes
a következéskor figyelembe kell venni J. Aradon
át sürgetélen.
Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
tölt a székfoglalás által meg nem
hát kitöröltesse, az 1866
terintetes, je

789635 087174